

特集 最近の糖尿病薬物治療の進歩 ― 糖尿病治療の目指すもの ―

遺伝的要因に基づく薬物の選択

― オーダーメイド医療をめざす ―

昭和大学医学部内科学教室（糖尿病・代謝・内分泌内科学部門）

伴 良 行

(1) 日本人2型糖尿病の遺伝素因

一般に糖尿病を含め疾患には、一つの遺伝子異常によって発症する単一遺伝子疾患といくつかの遺伝素因と環境因子との相互作用により発症する多因子疾患があり、わが国の糖尿病患者の大部分を占める2型糖尿病は単一の原因による説明が困難な、代表的な多因子疾患と位置づけられており、NIHのCollinsによれば、その発症に関しては55%が遺伝因子、45%が環境因子により規定されていると報告している。2型糖尿病はインスリン抵抗性やインスリン分泌不全などの遺伝因子と過食、高脂肪食、運動不足などの環境因子との相互作用によって発症する多因子疾患である。その遺伝因子の解明には、(1) 候補遺伝子アプローチと、(2) 全ゲノム解析によるアプローチがある。全ゲノム解析には、罹患同胞対法による解析があり、本法は罹患同胞対間では疾患感受性遺伝子近傍の遺伝マーカーについては共有アリル数が多くなるという原理を利用して、全ゲノム上に疾患感受性遺伝子座をマップする方法であり、2型糖尿病感受性遺伝子座を同定するため様々な民族を対象に行われてきた。

罹患同胞対法による全ゲノム解析は疾患感受性遺伝子の機能についての情報がなくとも施行可能である。罹患同胞対法による全ゲノム解析と異なる疾患感受性遺伝子同定の方法としては、例えばインスリン分泌やインスリン作用など2型糖尿病の病態に密接に関係していることが機能上明らかか推定されて

いるものについて、当該遺伝子の*SNPを利用した患者対照相関解析によって、2型糖尿病感受性遺伝子を同定する方法（候補遺伝子アプローチ）がある。実際には罹患同胞対法による全ゲノム解析のみでは2型糖尿病感受性遺伝子の同定は困難で、両者を組み合わせることによって、いくつかの遺伝子が糖尿病感受性遺伝子であることが報告されている。

1) 全ゲノム解析によるアプローチ

a) 染色体1番 (1q21-q24)

本領域は罹患同胞対法による全ゲノム解析によってピマインディアン、アーミッシュ、ユタ州居住白人、イギリスなど複数の民族、グループで2型糖尿病との連鎖が報告されており、民族を超えた普遍的な2型糖尿病感受性遺伝子の存在が示唆されている（表1）。

b) 染色体2番 (NIDDM1)

2型糖尿病の有病率が高いことから2型原因遺伝子の探索対象として適しているメキシコ系アメリカ人を対象として、罹患同胞対法による全ゲノム解析が行われ、染色体2番長腕に2型糖尿病と連鎖する領域NIDDM1がマップされた。15番染色体上の領域との相互作用を考慮に入れた解析によって連鎖の範囲が絞り込まれ¹⁾、さらにSNP等を利用した相関解析によって蛋白分解酵素カルパイン10 (Calpain-10: CAPN10) が2型糖尿病感受性遺伝子であると報告された²⁾。

複数の民族における結果を集めたメタ分析では、カルパイン10遺伝子多型によって糖尿病のオッズ比が上昇していることが発表されている³⁾。肥満、糖尿病の有病率が極めて高いピマインディアンを対象とした検討では、カルパイン10遺伝子多型によって、骨格筋におけるカルパイン10発現レベル

* SNP (single nucleotide polymorphism)

高頻度に認められるヒトゲノムDNA配列の1塩基対の多様性のこと。機能遺伝子に存在するSNPは、その蛋白活性や遺伝子発現に影響し、表現型としての個人差に関与する可能性がある。

表 1 全ゲノム解析による 2 型糖尿病疾患感受性候補遺伝子座

染色体	遺伝子座位
1 番染色体	<i>CRP</i> , <i>APOA2</i> , <i>GATA129H4</i> , <i>D1S1677</i> , <i>D1S2766</i>
2 番染色体	<i>NIDDM1</i> (<i>CAPN10</i>), <i>D2S439</i>
3 番染色体	<i>D3S2432</i> , <i>D3S1565</i>
5 番染色体	<i>D5S1404</i>
9 番染色体	<i>D9S178</i>
10 番染色体	<i>D10S1412</i>
11 番染色体	<i>D11S4464</i> , <i>D11S912</i> , <i>D11S968-4112</i>
12 番染色体	<i>NIDDM2</i> , <i>MODY3</i> , <i>D12S336</i> , <i>D12S853</i> , <i>D12S375</i>
14 番染色体	<i>D14S122</i>
15 番染色体	<i>CYP19</i>
20 番染色体	<i>PCK1</i>
X 染色体	<i>GATA172D05</i>

の低下と平行してインスリン抵抗性の存在が示唆されている⁴⁾。今後、カルパイン 10 遺伝子欠損マウスの解析などによってカルパイン 10 の生理的な機能と 2 型糖尿病発症における役割の解明が望まれる。

c) 染色体 3 番 (3q26-28)

本領域は日本人、フランス人における検討によって 2 型糖尿病との連鎖が、アメリカ人における検討で BMI、ウエスト周囲径、インスリン値などメタボリックシンドロームに特徴的な臨床的指標との連鎖が報告され、インスリン抵抗性による 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子座として有望な領域と考えられた。本領域には後述するようにアディポネクチン遺伝子が位置しており、SNP を利用した患者対照相関解析によって、実際にアディポネクチン遺伝子が、日本人における 2 型糖尿病感受性遺伝子であることが報告された⁵⁾。

d) 染色体 20 番 (20q12-q13)

染色体 20 番の 20q12-q13 領域はフィンランド人、ユダヤ人、フランス人、日本人など複数の民族で 2 型糖尿病と連鎖することが報告され、本領域には民族を超えた普遍的な糖尿病感受性遺伝子が存在する可能性が示唆されていた。さらに本領域には MODY1 (maturity onset diabetes of the young 1) の原因遺伝子である HNF4 α 遺伝子が位置しており、 β 細胞で特異的な HNF4 α 遺伝子のプロモーター領域 (P2 プロモーター) に存在する単独の SNP あるいは複数の SNP からなるハプロタイプが

複数の民族で一致して 2 型糖尿病と相関することが報告されており、HNF4 α 遺伝子は単一遺伝子病である MODY の原因遺伝子であるとともに、多因子病としての 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子でもあることが示唆されている。

e) 染色体 11 番 (11p13-p12)

染色体 11 番の 11p13-p12 領域は日本人における 2 つの検討で、一致して 2 型糖尿病との連鎖を、日本人を対象とした罹患同胞対法による全ゲノム解析で認めており、糖尿病との連鎖の確からしさを表す LOD 値も 3 以上と高く、日本人の 2 型糖尿病感受性遺伝子座として有用であると考えられる⁶⁾。

f) 全ゲノム相関解析 (ミレニアムプロジェクト)

全ゲノム上に分布する約 10 万個の SNP を利用した相関解析によって、2 型糖尿病感受性遺伝子を網羅的に同定する国家的プロジェクト (ミレニアムプロジェクト) はすでに終了し、CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, KCNJ11 が 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子として同定された⁷⁾。

2) 候補遺伝子アプローチ

a) インスリン抵抗性に関与するもの

1. PPAR γ 遺伝子

PPAR γ 遺伝子は脂肪細胞の分化に必須の転写因子、核内受容体であること、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体が PPAR γ に結合してその作用を発揮することなどから、PPAR γ は機能

的に2型糖尿病感受性遺伝子の候補と考えられた。実際に、ヒトPPAR γ 遺伝子のPro12Ala多型と2型糖尿病発症リスクとの関連解析が、本邦において大規模な多施設共同研究として行われ、Ala12アリル保持者が糖尿病の発症リスクが低下していることが報告された⁸⁾。様々な民族における解析結果のメタ分析によっても同様の結果が確認されている⁹⁾。

糖尿病の発症リスクが低下しているAla12アリルはPPAR γ 転写活性がPro12に比べて低いこと、PPAR γ ヘテロ欠損マウスが高脂肪食下においても野生型に比べてインスリン抵抗性、肥満の程度が軽度であったことから、PPAR γ 遺伝子は高脂肪食による肥満、インスリン抵抗性を媒介する俊約遺伝子ととらえることができる。

2. アディポネクチン遺伝子

近年、脂肪細胞は単なる中性脂肪をエネルギーとして貯蔵するのみならず、様々なアディポカインと総称される物質を分泌している内分泌細胞であることが明らかになっている。

中でもアディポネクチンは、肥満、2型糖尿病で血中レベルが低下していること、遺伝子組み換えアディポネクチンをインスリン抵抗性、糖尿病のモデル動物へ投与するとインスリン抵抗性が著明に改善することから、インスリン感受性物質であることが明らかとなった。さらに、日本人、フランス人を対象とした罹患同胞対法による全ゲノム解析によってマップされた2型糖尿病感受性遺伝子座3q26-28領域中にアディポネクチン遺伝子が位置しており⁶⁾、アディポネクチン遺伝子は位置的にも機能的にも2型糖尿病感受性遺伝子の有望な候補と考えられた。

実際、アディポネクチン遺伝子多型によって血中アディポネクチン値が低値となり、インスリン抵抗性が亢進することによって、2型糖尿病のリスクが上昇していることから、アディポネクチン遺伝子が多因子病としての2型糖尿病感受性遺伝子であることが報告されている⁵⁾。

3. β_3 アドレナリン受容体 (β_3 -AR) 遺伝子

β_3 -ARは褐色および白色脂肪細胞に発現しており、そのアゴニストは褐色脂肪細胞においては熱産生を、白色脂肪細胞においては脂肪分解を亢進させる。同遺伝子の64番目のトリプトファンがアルギニンに変わる missense 変異 (W64R) を有する人は、有さない人に比べ、安静時代謝量が低く、肥満傾向

にあることが報告されている¹⁰⁾。W64R変異は日本人の35%にヘテロ接合体で、5%にホモ接合体で認められる比較的頻度の高い変異である。

前述のレプチン作用の一つは交感神経系の活性化を介する熱産生および脂肪分解の亢進であるが、 β_3 -ARを介する経路がそれに関係していると考えられている。

b. インスリン分泌不全に関与するもの

1. アミリン遺伝子

アミリン (amylin) は膵 β 細胞で産生、分泌される膵ラ氏島アミロイド蛋白 (IAPP: Islet Amyloid Polypeptide) とも呼ばれる物質で、2型糖尿病患者の膵ラ氏島に高頻度に沈着しているアミロイド様物質の主成分である。

日本人2型糖尿病を対象とした検討により、Ser20Gly多型Gly20アリルが糖代謝正常者に比べて2型糖尿病で有意に高頻度であること、Gly20保持者の糖尿病発症年齢が非保持者に比べて若年であることから、アミリン遺伝子がインスリン分泌低下型の2型糖尿病感受性遺伝子の一つであることが報告された¹¹⁾。本多型は欧米白人でほとんど認められず、日本人を含めた東アジアの諸民族でのみ報告されており、アミリン遺伝子はアジア民族に特異的な2型糖尿病感受性遺伝子と考えられる。

2. HNF4 α 遺伝子

HNF4 α 遺伝子は膵 β 細胞の発生、機能維持に重要な役割を担っており、その遺伝子変異によって単一遺伝子病であるMODYを発症する。HNF4 α 遺伝子は染色体20番の20q12-q13領域に位置しているが、本領域はフィンランド人、ユダヤ人、フランス人、日本人など複数の民族で2型糖尿病と連鎖することが報告され、HNF4 α 遺伝子は多因子病である2型糖尿病の感受性遺伝子としても有望な候補遺伝子であった。最近、複数の研究グループが一致して、HNF4 α 遺伝子の膵 β 細胞に特異的なP2プロモーターに存在する単独のSNPあるいはSNPの組み合わせからなるハプロタイプが2型糖尿病と相関することを報告し、HNF4 α 遺伝子がインスリン分泌低下をきたす2型糖尿病感受性遺伝子であることが示唆されている¹²⁾。

2型糖尿病の発症に関連すると考えられる遺伝子は上述の他にも報告されてきており、多方面からのアプローチが期待される (表2)。

表 2 2型糖尿病の発症に関連すると考えられる遺伝子群

染色体	遺伝子座位
1 番染色体	PRKAA2 (Protein kinase, AMP-Activated, catalytic, alpha-2)
2 番染色体	IRS-1 (insulin receptor substrate-1), GLUT1 (glucose transporter 1)
3 番染色体	PPAR (peroxysome proliferator-activated receptor) γ GLUT2 (glucose transporter 2) DP2 (mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase) Adiponectin
4 番染色体	FABP2 (fatty acid binding protein)
8 番染色体	β_3 AR (β_3 adrenergic receptor)
11 番染色体	SUR/Kir6.2 (sulphonylurea receptor), MAPK8IP1/IB1 (islet-brain-1)
12 番染色体	IAPP (islet amyloid polypeptide/amylin)
13 番染色体	IRS-2 (insulin receptor substrate-2)
17 番染色体	GCGR (glucagon receptor), GLUT4 (glucose transporter 4)
19 番染色体	GS (glycogen synthetase) p85 α PI-3 kinase (p85 α subunit of phosphatidyl inositol 3-phosphatekinase)
20 番染色体	PCSK2 (proprotein convertase subtilisin/kexyn type2) HNF α (hepatocyte nuclear factor)

表 3 個々人の遺伝素因に基づいた 2 型糖尿病に対するオーダーメイド医療の開発

遺伝子	遺伝子型・アレル	表現型	治療法
PPAR γ	Pro12 (高活性型)	インスリン抵抗性・ 2 型糖尿病発症促進	→ チアゾリジン誘導体 (ピオグリタゾン)
アディポネクチン (低発現型)	SNP276GG	インスリン抵抗性・ 2 型糖尿病発症促進	→ アディポネクチン補充・ アディポネクチン受容体作動薬
β_3 アドレナリン受容体	Arg64 (低活性型)	肥満・インスリン 抵抗性促進	→ β_3 アドレナリン受容体作動薬 (エフェドリン, カフェイン)

(2) オーダーメイド治療法

2 型糖尿病の治療として、食事療法や運動療法の指導はもちろん十分に行う必要があるが、その有効性を高め、QOL を保った治療を行うためには、疾患感受性遺伝子にアプローチする必要があるかと考えられる (表 3)。PPAR γ 遺伝子は脂肪細胞の分化に必須の転写因子、核内受容体であること、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体が PPAR γ に結合してその作用を発揮することなどから、PPAR γ は機能的に 2 型糖尿病感受性遺伝子の候補と考えられ、様々な関連解析の結果、Ala12 アレル保持者が糖尿病の発症リスクが低下していることが確認された。また、アディポネクチン低発現型ではインスリン抵抗性や糖尿病を起こすので、ア

ディポネクチンの補充、あるいは将来はアディポネクチン受容体作動薬投与により、糖尿病を抑えることができるのではないかと考えられる。また、 β_3 アドレナリン受容体 Arg64 型という低活性型が肥満や糖尿病を起こしやすいので、 β_3 アドレナリン受容体作動薬投与により、糖尿病を抑えることができるのではないかと考えられる。門脇らは、KKAY マウスという肥満を伴う 2 型糖尿病のモデルもマウスにそれぞれの治療を行い、効果を認めた¹³⁻¹⁵⁾。さらに、アディポネクチンが運動によって糖取り込みや脂肪酸燃焼を司る AMP キナーゼを活性化することにより、インスリン抵抗性を改善することが明らかにされた¹⁶⁾。AMP キナーゼはそれそのものが糖尿病素因でなかったとしても、アディポネクチン経路に存在することから、治療遺伝子として今後、糖

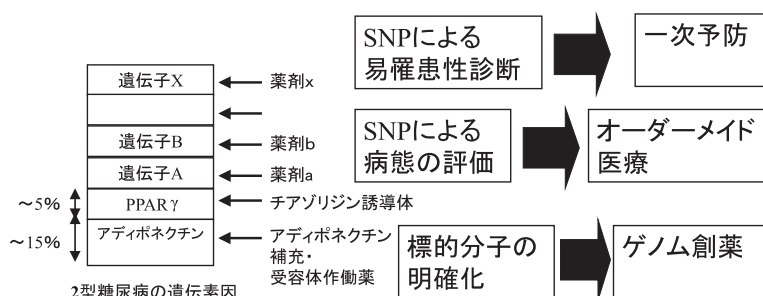


図 1 多因子疾患としての糖尿病の遺伝素因の解明
—オーダーメイド医療に向けて—

尿病治療薬の分子標的となる。

(3) 遺伝素因の解明と糖尿病医療へのインパクト

将来、日本人の糖尿病の疾患感受性遺伝子が同定されると、少なくとも3つぐらいの点で糖尿病の医療に大きなインパクトを持つと考えられる(図1)。

第1は、どれくらい糖尿病になりやすいかという易罹患性をSNPの組み合わせから診断することが可能になる。そうすると、いうまでもなく生活習慣への介入などによる一次予防に用いることができる。SNPsによる高リスク群の同定は効率的、効果的な発症予防につながると期待される。

第2に、オーダーメイド医療の可能性である。糖尿病の病態を、今は主に血糖値が高いということで捉える。そして、インスリン分泌低下型であるとか、インスリン抵抗性型であるといったことで薬を決めていく対応がされている。糖尿病のSNPsがわかるようになると、糖尿病発症の正確なメカニズムがわかるので、個々の患者の病態に応じて、有効性が高く、副作用が最も少ない最適なオーダーメイド薬物医療が可能になる。

3番目はゲノム創薬である。究極の薬は体質そのものを変えることである。遺伝子そのものを変えることはできなくとも、遺伝子の働きが低下して糖尿病になりやすいとしたら、その遺伝子を活性化する、また、遺伝子の活性が高くて糖尿病になりやすければ、それを抑制するといった、全く新しい薬の作り方である。

文 献

1) Cox NJ, Frigge M, Nicolae DL, *et al*: Loci on chromosome 2 (NIDDM 1) and 15 interact to

increase susceptibility to diabetes in Mexican Americans. *Nat Genet* 21 : 213-215, 1999.
2) Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, *et al*: Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 26 : 163-175, 2000.
3) Weeden MN, Schwarz PE, Horikawa Y, *et al*: Meta-analysis and a large association study confirm a role for calpain-10 variation in type 2 diabetes susceptibility. *Am J Hum Genet* 73 : 1208-1212, 2003.
4) Baier LJ, Permana PA, Yang X, *et al*: A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest* 106 : R69-R73, 2000.
5) Hara K, Boutin P, Mori Y, *et al*: Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 51 : 536-540, 2002.
6) Mori Y, Otabe S, Dina C, *et al*: Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p. *Diabetes* 51 : 1247-1255, 2002.
7) Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, *et al*: Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes* 57 : 791-795, 2008.
8) Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, *et al*: The Pro¹² → Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 50 : 891-894, 2001.
9) Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M,

- et al*: The common PPAR gamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* **26** : 76-80, 2000.
- 10) Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, *et al*: Mutation of beta 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet* **346** : 1433-1434, 1995.
 - 11) Sakagashira S, Sanke T, Hanabusa T, *et al*: Missense mutation of amylin gene (S20G) in Japanese NIDDM patients. *Diabetes* **45** : 1279-1281, 1996.
 - 12) Johansson S, Raeder H, Eide SA, *et al*: Studies in 3,523 Norwegians and meta-analysis in 11,571 subjects indicate that variants in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4A) P2 region are associated with type 2 diabetes in Scandinavians. *Diabetes* **56** : 3112-3117, 2007.
 - 13) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al*: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* **7** : 941-946, 2001.
 - 14) Yamauchi T, Waki H, Kamon J, *et al*: Inhibition of RXR and PPARgamma ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* **108** : 1001-1013, 2001.
 - 15) Kato H, Ohue M, Kato K, *et al*. Mechanism of amelioration of insulin resistance by beta3-adrenoceptor agonist AJ-9677 in the KK-Ay/Ta diabetic obese mouse model. *Diabetes* **50** : 113-122, 2001.
 - 16) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, *et al*: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* **8** : 1288-1295, 2002.